

Retard composition for gastrointestinal release of active substance comprises carrier and active substance layers with interposed gastro-insoluble layer

Publication number: DE10016356 (A1)

Publication date: 2001-10-04

Inventor(s): BEISEL GUENTHER [DE]

Applicant(s): BEISEL GUENTHER [DE]

Classification:

- **international:** **A61K9/00; A61K9/20; A61K9/00; A61K9/20;** (IPC1-7): A61K47/48; A61J3/00; A61K9/52


- **European:** A61K9/00M18F; A61K9/20K4

Application number: DE20001016356 20000403

Priority number(s): DE20001016356 20000403

Also published as:

 DE10016356 (B4)

 DE20023135 (U1)

Abstract of DE 10016356 (A1)

A retard (depot) composition for the release of active substances in the gastrointestinal tract contains a layer of substance which is insoluble in gastric juice sandwiched between a spongy material which is insoluble in gastrointestinal fluid and/or body fluids and a layer containing active agent. The composition comprises: (a) a spongy expandable material which is insoluble or has poor solubility in gastrointestinal fluid and/or body fluids; (b) a depot layer comprising a formulation containing active substance(s); and (c) one or more binding layers disposed between (a) and (b) and comprising substances which are insoluble or have poor solubility in gastric juice. An Independent claim is also included for the preparation of the composition.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 16 356 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 47/48
A 61 K 9/52
A 61 J 3/00

②① Aktenzeichen: 100 16 356.4
②② Anmeldetag: 3. 4. 2000
②③ Offenlegungstag: 4. 10. 2001

DE 100 16 356 A 1

⑦① Anmelder:
Beisel, Günther, 40789 Monheim, DE

⑦② Vertreter:
Dres. Fitzner & Münch, 40878 Ratingen

⑦③ Erfinder:
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Mittel mit verbesserter Retardwirkung und Verfahren zu dessen Herstellung
- ⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel für die zeitverzögerte Freisetzung von Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt, enthaltend ein schwammförmiges in gastrointestinalen Flüssigkeiten und/oder Körperflüssigkeiten unlösliches oder schwer lösliches, volumenvergrößerndes Material sowie wenigstens eine wirkstoffhaltige Formulierung als Depotschicht, wobei zwischen dem schwammartigen Material und der Depotschicht wenigstens eine weitere, verbindende Schicht enthalten ist, die ihrerseits Stoffe enthält, die sich im Magen nicht oder nur schwer auflösen. Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel und deren Verwendung.

DE 100 16 356 A 1

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Mittel mit verbesserter Retardwirkung sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung.

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft die Weiterentwicklung von Wirkstoffsystemen mit zeitverzögerter Freigabe von Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt. Entsprechende Darreichungsformen werden auch als orale oder perorale Retard- oder Depotarzneiformen bezeichnet.

[0003] Arzneimittel mit zeitlich gesteuerter Wirkstofffreisetzung im Gastrointestinaltrakt sind seit mehreren Jahrzehnten bekannt. Der Wirkstoff wird aus unterschiedlich aufgebauten Darreichungsformen durch Löse-, Erosions- oder Diffusionsprozesse während der Passage des Gastrointestinaltrakts freigesetzt.

[0004] Ein besonderes Problem für die Wirksamkeit von Mitteln mit zeitlich gesteuerter Wirkstofffreisetzung im Gastrointestinaltrakt ist die kurze Magenverweilzeit und der nach Magenpassage schnelle Transport der bisher vorwiegend verwendeten Darreichungsformen durch den Bereich des oberen Dünndarms, in dem Wirkstoffe vorzugsweise resorbiert werden. Durch den schnellen Transport der Depotarzneimittel durch den oberen Bereich des Gastrointestinaltraktes kann häufig nur ein Teil des Wirkstoffes vom Körper aufgenommen werden. Deshalb wird versucht, durch Depotarzneiformen, die eine verlängerte Verweildauer im Magen besitzen, eine länger anhaltende Resorption von Wirkstoffen zu erhalten.

[0005] Arzneimittel mit verlängerter Magenverweilzeit, die aus expandierenden Trägermaterialien bestehen, werden in DE 33 44 772 beschrieben. Nach oraler Einnahme entfalten sich papierartige Arzneiträger im Magen. Aufgrund ihrer Größe erfolgt ein verzögerter Weitertransport vom Magen in den Darm. Der Wirkstoff wird zeitlich gesteuert im Magen freigesetzt. Die Resorption des gelösten Wirkstoffes erfolgt aus dem oberen Dünndarm.

[0006] In US 4,126,672, US 4,140,755 und US 4,814,179 werden Schwimmkapselformen beschrieben, die aufgrund ihrer geringen Dichte auf dem Mageninhalt aufschwimmen und die erst nach vollständiger Entleerung des Magens weitertransportiert werden. Hydrokolloide und hydrophobe Substanzen bewirken das Aufschwimmen des Kapselinhalt. Beispielsweise seien hier Levodopa-Retardkapseln genannt.

[0007] Die Freisetzung von Wirkstoffen aus schwammartigen Arzneiträgern wird in WO 98/09617 beschrieben. Durch die Expansion der schwammartigen Materialien in Flüssigkeiten im Magen-Darm-Trakt ist eine Beeinflussung der Magenverweilzeit zu erwarten. Gleichzeitig wird über die Oberflächenvergrößerung eine Freisetzung der Wirkstoffe unter größtmöglicher Schonung der Schleimhäute erhalten.

[0008] In DE 197 39 031 wird die Kombination von komprimiertem Kollagen mit einer Retardschicht aus Hydroxypropylmethacrylat und Arzneistoff angegeben. Die Herstellung erfolgt wie bei Zweischichttablets durch einen zweistufigen Pressvorgang.

[0009] Die beschriebenen Zwei- oder Mehrschichttablets besitzen jedoch den Nachteil, daß sich während oder kurze Zeit nach der Expansion des schwammartigen Materials die Verbindung von der wirkstoffhaltigen Formulierung (Depotschicht) löst. Dieses Ablösen der wirkstoffhaltigen Formulierung ist meist auf die Löslichkeit der bisher beschriebenen Depotschichten im Magen zurückzuführen. Somit "schwimmt" die wirkstoffhaltige Formulierung frei im Magen umher. Dies hat den Nachteil, daß sich die wirkstoffhaltige Formulierung in Falten oder Taschen der Schleim-

häute des Gastrointestinaltraktes ablagern und dort zu Irritationen und Reizungen führen kann. Ferner ist ein entscheidender Nachteil, daß durch die frühzeitige Ablösung der Depotschicht von dem volumenvergrößernden, expandierenden schwammartigen Material, die wirkstoffhaltigen Formulierungen den Magen ungehindert und relativ schnell passieren können und damit die gewünschte, verlängerte Magenverweilzeit der Depotschicht und damit ihre Wirkung als Retardschicht nicht mehr gewährleistet ist.

[0010] Ein weiterer Nachteil herkömmlicher Depotarzneiformen ist, daß diese aufgrund ihrer geringen Größe den Magen ungehindert und relativ schnell passieren können. Bei Arzneistoffen, die jedoch nur aus dem Bereich des oberen Dünndarms resorbiert werden können, ist in diesem Fall keine Retardwirkung gegeben, da die Verweilzeit zu kurz ist.

[0011] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, ein Mittel mit Retardwirkung zur Verfügung zu stellen, das die zuvor genannten Nachteile nicht mehr aufweist.

[0012] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Mittel mit verbesserter Retardwirkung gelöst. Dieses erfindungsgemäße Mittel für die zeitverzögerte Freisetzung von Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt enthält ein schwammförmiges in gastrointestinales Flüssigkeiten und/oder Körperflüssigkeiten unlösliches oder schwer lösliches, volumenvergrößerndes Material und wenigstens eine wirkstoffhaltige Formulierung als Depotschicht, wobei zwischen dem schwammartigen Material und der Depotschicht wenigstens eine weitere, verbindende Schicht enthalten ist, die ihrerseits Stoffe enthält, die sich im Magen nicht oder nur schwer auflösen.

[0013] Erfindungsgemäß wird eine Verbindung zwischen dem expandierenden schwammartigen Material und der Depotschicht dadurch erhalten, daß auf das schwammartige Material eine in Magensaft praktisch unlösliche oder nur langsam lösliche chemische Substanz durch Aufschmeißen, Aufkleben, Aufpressen, Aufstreichen, Aufsprühen und/oder Tauchen aufgebracht wird. In gleicher Weise kann die Depotschicht behandelt werden.

[0014] Durch das Beanschlagen der zuvor genannten Schichten mit dieser verbindenden Schicht wird eine dauerhafte Verbindung zwischen gegebenenfalls komprimierten und im Gastrointestinaltrakt volumenvergrößernden schwammartigen Material und der wirkstoffhaltigen Depotschicht erzielt. Die Dauer der bestehenden Verbindung hängt dabei von der Löslichkeit der eingesetzten und in der verbindenden Schicht enthaltenen Stoffe im Magensaft und/oder anderen gastrointestinales Flüssigkeiten ab.

[0015] Ferner ist auch die Verwendung von fadenförmigem oder gewebeähnlichem Material denkbar, durch die eine erwünschte langandauernde Verbindung zwischen Schwamm und Depotschicht gewährleistet werden kann. Demgemäß ist auch ein Mittel enthaltend als verbindendes Mittel fadenförmige und/oder gewebeähnliche Stoffe Gegenstand der Erfindung.

[0016] So bleiben erfindungsgemäß auch nach der Einnahme des Mittels durch den Patienten die schwammartige Schicht und die Depotschicht als ein einheitliches Freisetzungssystem im Magen und/oder Darm miteinander verbunden. Die schwammartige Schicht gewährleistet die erforderliche Volumenvergrößerung des Freisetzungssystems. Das mit dem expandierenden schwammartigen Material verbundene Depotarzneimittel ist aufgrund dessen größer als die Öffnung des Magenausgangs. Das Depotarzneimittel wird somit an einem raschen Weitertransport vom Magen in den Darm gehindert, d. h. die Verweilzeit im Magen ist länger. Der Wirkstoff wird in vorteilhafter Weise zeitverzögert im Magen freigesetzt.

[0017] Das erfindungsgemäße Mittel zeichnet sich ferner dadurch aus, daß die in der verbindenden Schicht enthaltenen Stoffe natürliche und/oder synthetische Polymere oder Mischungen davon sind. In einer besonderen Ausführungsvariante der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei den in der verbindenden Schicht enthaltenen Stoffen um natürliche oder synthetisch hergestellte lipophile Substanzen, Fette, Wachse und/oder Paraffine oder Kombinationen davon. Beispielshaft für lipophile Substanzen sind hier Fettsäuren und/oder deren Salze genannt.

[0018] Ferner schließt die vorliegende Erfindung ein Mittel ein, bei dem die in der verbindenden Schicht enthaltenen Stoffe folienartig sind. Hierbei kann beispielsweise eine folienförmige Verbindungsschicht beidseitig klebende Eigenschaften aufweisen und auf diese Weise den Zusammenhalt des schwammartigen Materials mit der wirkstoffhaltigen Depotschicht mit Retardwirkung gewährleisten.

[0019] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Mittel bei dem die verbindende Schicht wirkstoffhaltige Formulierungen und/oder weitere Hilfsstoffe enthält. In einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann eine Beaufschlagung des erfindungsgemäßen Mittels mit einer wirkstoffhaltigen Depotschicht entfallen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die verbindende Schicht bereits selbst wirkstoffhaltige Formulierungen enthält. D. h. die verbindende Schicht übernimmt für diesen Fall sowohl die Funktion einer Klebeschicht als auch einer Depotschicht, bevorzugt mit Retardwirkung.

[0020] Unter schwammartigem Materialien sind erfindungsgemäß feste oder halbfeste elastische Schäume zu verstehen, die aus gasgefüllten beispielsweise polyederförmigen Zellen bestehen, die durch hochviskose und/oder feste Zellstege begrenzt sind. Einsetzbar sind erfindungsgemäß sowohl natürlich vorkommende Schwämme, halbsynthetische oder synthetisch hergestellte schwammartige Gebilde. Beispiele für synthetische schwammartige Materialien sind Polyurethane, Polyacrylate, Poly(met)acrylsäurederivate, Homo- und Copolymere des Vinylacetats. Zu den natürlichen und halbsynthetischen Polymeren zählen u. a. Cellulose, Celluloseether oder Celluloseester wie Celluloseacetat und Celluloseacetatphthalat. Beispiele für natürliche Polymere sind Polysaccharide wie Alginat, Tragant, Xanthan Gummi, Guar Gummi und deren Salze und Derivate. Der Einsatz von Chitin und von Chitinderivaten ist möglich. Im Weiteren werden bevorzugt Stoffe mit Faserstruktur wie Skleroproteine z. B. Collagen, Keratin, Conchagene, Fibroin, Elastin und Chitin eingesetzt. Darüber hinaus sind auch stabil miteinander vernetzte Polysaccharide Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0021] Die Herstellung der schwammartigen bzw. -förmigen Gebilde erfolgt mit an sich bekannten Methoden nach dem Stand der Technik. Hierbei sei auf die 98/EP96/03950 verwiesen, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist. In Abhängigkeit von dem eingesetzten Ausgangsmaterial kann im einfachsten Falle ein Schaum durch Einblasen, durch Schlagen, Schütteln, Verspritzen oder Rühren in der betreffenden Gasatmosphäre erhalten werden. Bei den Polymeren entsteht die Schaumstruktur aufgrund chemischer Reaktionen. So werden bei den Polyurethanen durch Zugabe von Blähmitteln, die sich bei bestimmter Temperatur während der Verarbeitung unter Gasbildung zersetzen, oder durch Zusatz von flüssigen Lösemitteln während der Polymerisation geschäumt. Die Verschäumung erfolgt entweder beim Verlassen des Extrusionswerkzeuges, d. h. im Anschluß an das Extrudieren oder Spritzgießen oder in offenen Formen. Die Härtung erfolgt unter den für die jeweilige chemische Verbindung des Trägermaterials charakteristischen Bedingungen.

[0022] Unabdingbare Voraussetzung für die Einsetzbarkeit des erfindungsgemäßen Trägermaterials und der Schwammstruktur ist, daß das Material komprimierbar ist, ohne daß die Zellstege brechen. Für die Auswahl des Trägermaterials und die Art der Schaumbildung ist schließlich auch wesentlich, daß das Material quellfähig bleibt, ohne daß die Zellstege zerstört werden.

[0023] Unter physiologischen Bedingungen kann sich das komprimierte Trägermaterial beispielsweise auf das Zweibis Zehnfache, bevorzugt auf das Vier- bis Achtfache seines Volumens ausdehnen. Die Wirkstofffreisetzungsf lächen des unter physiologischen Bedingungen vergrößerten Trägermaterials betragen beispielsweise 15 bis 25 cm². Im Vergleich dazu liegen die Werte der Freisetzungsf lächen nach dem Stand der Technik bei 0,5 bis 1,5 cm².

[0024] Bei dem erfindungsgemäßen Mittel liegt das schwammartige Material vor und/oder während der Einnahme durch den Patienten bevorzugt in komprimierter Form vor. In einer weiteren Ausführungsform kann das erfindungsgemäße Mittel auch während der Einnahme durch Kau- und/oder Schluckbewegungen komprimiert werden.

[0025] Ferner kann das erfindungsgemäße Mittel beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, als Granulat oder Zäpfchen oder anderen Ausgestaltungen vorliegen. Darüber hinaus kann das erfindungsgemäße Mittel als eine äußere Schicht einen Überzug aufweisen. Dies kann eine Lackschicht oder andere Schutzschicht sein, die die Einnahme des erfindungsgemäßen Mittels erleichtert und die sich erst im Gastrointestinaltrakt, beispielsweise unter Einfluß der Magenflüssigkeit, auflöst.

[0026] Erfindungsgemäß kann auch bereits das schwammartige Material in dem erfindungsgemäßen Mittel weitere Hilfsstoffe und/oder wirkstoffhaltige Formulierungen enthalten.

[0027] Unter anderem können auch noch zusätzlich retardierende Hilfsstoffe zugefügt werden. Hierunter sind erfindungsgemäß beispielsweise folgende Substanzen zu verstehen, die jedoch nicht limitierend für die vorliegende Erfindung sind:

wasserunlösliche Hilfsstoffe oder Gemische davon, wie Lipide, u. a. Fettalkohole, z. B. Cetylalkohol, Stearylalkohol und Cerostearylalkohol; Glyceride, z. B. Glycerinmonostearat oder Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden pflanzlicher Öle; hydrierte Öle, wie hydriertes Rizinusöl oder hydriertes Baumwollsaamenöl; Wachse, z. B. Bienenwachs oder Carnaubawachs; feste Kohlenwasserstoffe, z. B. Paraffin oder Erdwachs; Fettsäuren, z. B. Stearinsäure; gewisse Cellulosederivate, z. B. Ethylcellulose oder Acetylcellulose; Polymere oder Copolymere, wie Polyalkylene, z. B. Polyäthylen, Polyvinylverbindungen, z. B. Polyvinylchlorid oder Polyvinylacetat, sowie Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymere und Copolymere mit Crotonsäure, oder Polymere und Copolymere von Acrylaten und Methacrylaten, z. B. Copolymerisate von Acrylsäureester und Methacrylsäuremethylester, verwendet werden.

[0028] Außer den genannten Hilfsstoffen können die Mittel gemäß der vorliegenden Erfindung zusätzlich Füll-, Spreng-, Binde- und Gleitmittel sowie Trägerstoffe enthalten, die auf die Wirkstoffabgabe keinen entscheidenden Einfluß haben. Beispiele sind u. a. Bentonit (Aluminiumoxid-Siliciumoxid-hydrat), Kieselsäure, Cellulose (üblicherweise mikrokristalline Cellulose) oder Cellulosederivate, z. B. Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Zucker, wie Lactose, Stärken, z. B. Maisstärke oder Derivate davon, z. B. Natriumcarboxymethylstärke, Stärkelester, Phosphorsäuresalze, z. B. Di- oder Tricalciumphosphat, Gelatine, Stearinsäure oder geeignete Salze davon, z. B. Magnesiumstearat oder Calciumstearat, Talk, kolloidales Siliciumoxid

und ähnliche Hilfsstoffe.

[0029] Unter wirkstoffhaltigen Formulierungen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen oder biologischen Wirkung zu verstehen. Hierbei sind solche wirkstoffhaltigen Formulierungen erfindungsgemäß bevorzugt, die eine Retardwirkung aufweisen. Ferner können die wirkstoffhaltigen Formulierungen des erfindungsgemäßen Mittels mit Retardwirkung beispielsweise den Aufbau einer Depottablette aufweisen. Im folgenden sind Beispiele für erfindungsgemäße wirkstoffhaltige Formulierungen aus unterschiedlichen therapeutischen Klassen wiedergegeben, die jedoch nicht limitierend für die vorliegende Erfindung sind.

[0030] Beispiele für ACE-Hemmer sind: Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolopril.

[0031] Beispiele für Analeptika sind: Almitrin, Amiphenazol, Coffein, Doxapram, Etamivan, Fominoben, Metamfetamin, Nicethamid, Pentetrazol.

[0032] Beispiele für Analgetika (Opioid) sind: Alfentanil, Buprenorphin, Cetobemidon, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Fentanyl, Flupirin, Hydromorphon, Levomenthadon, Levorphanol, Meptazinol, Morphin, Nalbuphin, Oxycodon, Pentazocin, Pethidin, Pirtramid, Tilidin, Tramadol.

[0033] Beispiele für Analgetika (Nicht-opioid) sind: Acetylsalicylsäure, Benzylmandolat, Bucetin, Ethenzamid, Ketorolac, Metamizol, Morazon, Paracetamol, Phenacetin, Phenazon, Propyphenazon, Salicylamid.

[0034] Beispiele für Anthelminthika sind: Albendazol, Diethylcarbamazin, Mebendazol, Praziquantel, Tiabendazol.

[0035] Beispiele für Antiallergika/Antihistaminika sind: Anazolin, Astenazol, Azelastin, Bimipin, Brompheniramin, Buclizin, Carbinoxamin, Cetirizin, Chlorphenamin, Clemastin, Cyslizin, Cyproheptadin, Dimenhydramin, Doxylamin, Fexofenadin, Ketotifen, Loratadin, Mepyramin, Mizolastin, Nedrocromil, Oxatomid, Oxomemazin, Pheniramin, Phenyltoloxamin, Spagluminsäure, Terfenadin, Triprolidin.

[0036] Beispiele für Antiarrhythmika sind: Ajmalin, Amiodaron, Aprindin, Chinidin, Disopyramid, Mexiletin, Procainamid, Propafenon, Ticainid.

[0037] Beispiele für Antibiotika/Chemotherapeutika sind: Amikacin, Gentamicin, Kanamycin, Paromomycin, Sisomicin, Streptomycin, Tobramycin, Chloroquin, Halofantrin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Proguanil, Ethambutol, Isoniazid, Rifabutin, Rifampicin, Cefacetyl, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefalotin, Cefamandol, Cefazolin, Cefixim, Cefmenoxim, Cefoperazon, Cefotaxim, Cefotetan, Cefotiam, Cefoxitin, Cefpodoxim (proxetil), Cefradin, Cefsulodin, Cefprozid, Cefprozoxim, Ceftriaxon, Cefuroxim (axetil), Latamoxef, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Nalidixinsäure, Norfloxacin, Ofloxacin, Pipemidsäure, Rosoxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Amoxicillin, Ampicillin, Apalcillin, Azidocillin, Azlocillin, Bacampicillin, Benzylpenicillin, Carbenicillin, Carindacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Mezlocillin, Oxacillin, Phenoxymethylpenicillin, Piperacillin, Pivampicillin, Propicillin, Ticarcillin, Colistin, Teicoplanin, Vancomycin, Cotrimoxazol, Sulfamethoxydiazin, Doxycyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Avoaquon, Chloramphenicol, Fosfomycin, Imipenem, Metronidazol, Nitrofurantoin, Pentamidin, Taurolidin, Trimethoprim.

[0038] Beispiele für Antidepressiva sind: Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Desipramin, Dibenzepin, Dosulepin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Lithiumsalze, Maprotilin, Nemifensin, Opipranol, Oxitrig-

an, Transcypromin, Trimipramin, Tryptophan.

[0039] Beispiele für Antidiabetika/Antihypoglykämika sind: Acarbose, Carbutamid, Chlorpropamid, Glibenclamid, Glibornurid, Gliazid, Glimepirid, Glipizid, Glitolidon, Glisoxepid, Glymidin, Guar, Insulin, Metformin, Tolazamid, Tolbutamid.

[0040] Beispiele für Antidiarrhoika sind: Difenoazin, Diphenoxylat, Loperamid, Petin, Tannin.

[0041] Beispiele für Antidota sind: Flumazenil, Naloxon, Naltrexon.

[0042] Beispiele für Antiemetika sind: Alizaprid, Betahistin, Thiethylperazin.

[0043] Beispiele für Antiepileptika sind: Barbexaclon, Carbamazepin, Ethosuximid, Lamotrigin, Mepacrin, Mesuximid, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Sulfiam, Trimethadion, Valproinsäure, Vigabatrin.

[0044] Beispiele für Antifibrinolytika sind: Aminocapronsäure, 4-(Aminomethyl)benzoesäure, Tranexamsäure.

[0045] Beispiele für Antihypertensiva sind: Clonidin, Diazoxid, Doxazosin, Guanethidin, Hydralazin, Methyl dopa, Moxonidin, Nitroprussidnatrium, Phentolamin, Prazosin, Reserpin, Tiamidin, Urapidil.

[0046] Beispiele für Antihypotonika sind: Dihydroergotamin, Dobutamin, Dopamin, Etillofrin, Norepinephrin, Norfennfrin.

[0047] Beispiele für Antikoagulantia sind: Acenocoumarol, Dalteparin natrium, Enoxaparin, Heparin, Heparinoide, Hirudin, Lepirudin, Nadroparin, Parnaparin, Phenprocoumon, Reviparin, Tinzaparin, Warfarin.

[0048] Beispiele für Antimykotika sind: Amorolfin, Amphotericin B, Bifonazol, Chlorimidazol, Ciclopiroxolamin, Clotrimazol, Croconazol, Econazol, Fenticonazol, Fluconazol, Griseofulvin, Isoconazol, Itracconazol, Ketoconazol, Micconazol, Naftifin, Naystatin, Omiconazol, Oxiconazol, Terbinafin, Terconazol, Ticoconazol, Tolnaftat.

[0049] Beispiele für Antirheumatika sind: Acemetacin, Azapropazon, Benecrilat, Bumadizon, Carprofen, Cholinacetyl, Diclofenac, Diflunisal, Etifenamat, Felbinac, Fenbufen, Fenoprofen, Flufenaminsäure, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Isoxicam, Ketoprofen, Lonazolac, Mefenaminsäure, Meloxicam, Mefisbutazon, Nabumeton, Naproxen, Nifenazon, Nifluminäure, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon, Piroxicam, Pirofen, Proglumetacin, Pyrazolobutazon, Salsalat, Sulindac, Suxibuton, Tenoxicam, Tiaprofensäure, Tolmetin, Auranofin, Aurothioglucose, Aurothiomalat, Aurothiopolyptid, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Penicillamin, Ademetheum, Benzydamin, Bufexamac, Pamprofazon, Glucosamin, Oxaceprol.

[0050] Beispiele für Antitussiva sind: Benproperin, Butamir, Butetamat, Clobutinol, Clotefanol, Codein, Dextromethorphan, Dihydrocodein, Hydrocodon, Isoaminil, Natriumidibonat, Noscadin, Oxeladin, Pentoxiverin, Pholcodin, Pipazetol.

[0051] Beispiele für Appetitzügler sind: Amfepramon, Fenfluramin, Fenproporex, Levopropylhexedrin, Mazindol, Mefenorex, Metamfepramon, Norephedrin, Norpseudoephedrin.

[0052] Beispiele für Beta-Rezeptorenblocker sind: Acebutolol, Alprenolol, Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Bopindolol, Bupranolol, Carvedilol, Celiprolol, Labetalol, Levobunolol, Mepindolol, Metipranolol, Metoprolol, Nadolol, Oxprenolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol.

[0053] Beispiele für Bronchospasmolytika/Antiasthmatica sind: Bambuterol, Carbuterol, Clenbuterol, Epinephrin, Fenoterol, Hexoprenalin, Ipratropiumbromid, Isoetarin, Orciprenalin, Oxitropiumbromid, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Theophyllin, Tolbuterol.

[0054] Beispiele für Calciumantagonisten sind: Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nifedipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Verapamil.

[0055] Beispiele für Chologoga sind: Anetholtrithion, Azintamid, Chenodeoxycholsäure, Dehydrocholsäure, Hymecromon, Piprozolin, Ursodeoxycholsäure.

[0056] Beispiele für Cholinergika/Cholinolytika sind: Aceclidin, Acetylcholin, Carbachol, Cyclopentolat, Distigmin, Edrophonium, Emepronium, Homatropin, Methanthelin, Neostigmin, Pilocarpin, Propanthelin, Propiverin, Pyridostigmin, Tropicamid.

[0057] Beispiele für Diuretika sind: Acetazolamid, Amilorid, Bendroflumethiazid, Bumetanid, Chlorothiazid, Chlortalidon, Clopamid, Etacrynsäure, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Triamteren, Xipamid.

[0058] Beispiele für Durchblutungsfördernde Mittel/Nootropika sind: Buflomedil, Buphenin, Dextran 40, Dihydroergotoxin, Iluprost, Meclofenoxat, Nicergolin, Nicotinsäure, Pentifyllin, Piracetam, Piribedil, Pyritinol, Tolazolin, Viquidil.

[0059] Beispiele für Enzyme/Inhibitoren/Transportproteine sind: Antithrombin III, Aprotinin, Carotin, Clavulansäure, Dornase alfa, Sulbactam.

[0060] Beispiele für Expektorantia sind: Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin, Carbocistein, Colfosceril, Surfactant (aus Rinderleber), Surfactant (aus Schweineleber).

[0061] Beispiele für Gichtmittel sind: Allopurinol, Benzbromaron, Colchicin, Probenecid, Sulfapyrazon.

[0062] Beispiele für Glukokortikoide sind: Betamethason, Budesonid, Cloprednol, Cortison, Dexamethason, Flunisolid, Flunison, Hydrocortison, Methylprednisolon, Paramethason, Prednisolon, Prednison, Prednylidon, Triamcinolon.

[0063] Beispiele für Hämostyptika sind: Adrealon, Blutgerinnungsfaktor VII, Blutgerinnungsfaktor VIII, Blutgerinnungsfaktor IX, Blutgerinnungsfaktor XIII, Carbazochrom, Etamsylat, Fibrinogen, Kollagen, Menadiol, Menadion, Protamin, Somatostatin, Thrombin, Thromboplastin.

[0064] Beispiele für Hypophysen-/Hypothalamus-Hormone und -Hormonstoffe sind: Argipressin, Choriongonadotropin, Desmopressin, Felypressin, Gonadorelin, Lypressin, Menotropin, Ornipressin, Quinagolid, Terlipressin, Thyrotrophin.

[0065] Beispiele für Immuntherapeutika und Zytokine sind: Aldesleukin, Azathioprin, BCG, Ciclosporin, Filgrastim, Interferon alfa, Interferon beta, Interleukin-2, Muronomab-CD3, Tacrolimus, Thymopentin, Thymostimulin.

[0066] Beispiele für Kardiaka sind: Acetyldigitoxin, Acetyldigitoxin, Convallatoxin, Digoxin, Digoxin, Gitoformat, Lanatosid, Meproscillarlin, Metildigoxin, Pengitoxin, Peruvosid, Proscillaridin, Strophanthin, Thevetin, Amrinon, Enoximon, Milrinon.

[0067] Beispiele für Koronarmittel sind: Carbocromen, Isosorbiddinitrat, Nitroglycerin, Pentaerythrityltetranitrat.

[0068] Beispiele für Laxantia sind: Bisacodyl, Dantrol, Docusat, Glycerol, Lactulose, Magnesiumsulfat, Natriumpicosulfat, Natriumsulfat, Paraffinum subliquidum, Phenolphthalein, Rizinusöl, Sorbitol.

[0069] Beispiele für Lebertherapeutika sind: Cholin, Citrillon, Myo-Inositol, Silymarin.

[0070] Beispiele für Lipidsenker sind: Acipimox, Bezafibrat, Clofibrat, Etofibrat, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin.

[0071] Beispiele für Lokalanästhetika sind: Articain, Benzocain, Bupivacain, Butanilicain, Chlorethan, Cinchocain, Cocain, Etidocain, Formocain, Lidocain, Mepivacain, Myrtocain, Oxetacain, Oxybuprocain, Polidocanol, Prilocain, Proxain, Proxymetacain, Quinococain, Tetracain.

[0072] Beispiele für Magen-/Darm-Mittel sind: Bismut-

subcitrat, Bromoprid, Garbenoxolon, Cimetidin, Domperidon, Famotidin, Metoclopramid, Nizatidin, Omeprazol, Proglumid, Ranitidin, Roxatidin, Sucralfat, Sulfasalazin.

[0073] Beispiele für Migränemittel sind: Ergotamin, Lisurid, Naratriptan, Pizotifen, Sumatriptan, Zolmitriptan.

[0074] Beispiele für Muskelrelaxantia sind: Alcuronium, Atracurium, Baclofen, Carisoprodol, Chlormezanone, Clostridiumtoxin botulinum Toxin A.

[0075] Beispiele für Nebenschilddrüsen-/Therapeutika/Calciumstoffwechsel-Regulatoren sind: Clodronsäure, Dihydrotachysterol, Glandulae parathyreoideae, Pamidronsäure.

[0076] Beispiele für Neuroleptika sind: Benperidol, Chlorpromazin, Droperidol, Flupheanzin, Haloperidol, Melperon, Promethazin, Zuclopenthixol.

[0077] Beispiele für Parkinson-Mittel sind: Amantadin, Benserazid, Benztropin, Biperiden, Bopaprin, Bromocriptin, Cabergolin, Carbidopa, Dihydroergocriptin, Levodopa, Metixen, Pergolid, Pramipexol, Ropinirol, Tolcapon.

[0078] Beispiele für Psychostimulantia sind: Amfetamin, Deanol, Fencamfamin, Fenetylilin, Kavain, Methylphenidat, Pemolin, Prohitan.

[0079] Beispiele für Schilddrüsen-/Therapeutika sind: Carbimazol, Glandulae thyreoideae, Jod, Jodid, Levothyroxin, Liothyronin, Methylthiouracil, Perchlorat, Propylthiouracil, Radio-Jod, Thiamazol.

[0080] Beispiele für Sedativa/Hypnotika sind: Amobarbital, Chloralhydrat, Clomethiazol, Glutethimid, Hexobarbital, Methaqualon, Methypylon, Penobarbital, Scopolamin, Sechutabarbital, Secobarbital, Vinylbital, Zolpidem, Zopiclon.

[0081] Beispiele für Sexualhormone sind: Chlorotriamphenol, Clomifen, Clostebol, Cyproteron, Drostanolon, Eipinestrol, Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Flutamid, Festestrol, Konjugierte Estrogene, Medroxyprogesteron, Mesterolone, Mestranol, Metenolon, Methyltestosteron, Nandrolon, Oxymetholon, Polyesinradiophosphat, Quinestrol, Sianozolol, Testosteron.

[0082] Beispiele für Spasmolytika sind: Atropin, Butylscopolamin, Flacoxat, Glycopyrronium, Mebeverin, Methylscopolamin, Oxybutynin, Tropanid, Trospium.

[0083] Beispiele für Thrombozytenaggregationshemmer sind: Abciximab, Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Ticlopidin.

[0084] Beispiele für Transquilizer sind: Alprazolam, Bromazepam, Brotizolam, Buspiron, Camazepam, Chlordiazepoxid, Globazam, Clonazepam, Clorazepat, Clotiazepam, Diazepam, Flumitrazepam, Flurazepam, Hydrazoxin, Ketazolam, Loprazolam, Lorazepam, Lormetazepam, Medazepam, Meprobamat, Metaclozepam, Midazolam, Nitrazepam, Oxazepam, Oxazolam, Prazepam, Temazepam, Tetrazepam, Triazolam.

[0085] Beispiele für Urologika sind: Finasterid.

[0086] Beispiele für Varia sind: Dapiprazol, Diethylthiolumid, Liponsäure.

[0087] Beispiele für Venenmittel sind: Aescin, Calciumdobesilat, Cumann, Diosmin, Rutosid, Troxerutin.

[0088] Beispiele für Virustatika sind: Aciclovir, Cidofovir, Didanosin, Fanciclovir, Foscarnet, Ganciclovir, Lamivudin, Ritonavir, Zalcitabin, Zidovudin.

[0089] Beispiele für Vitamine sind: Alfalcidol, Allithiamine, Ascorbinsäure, Biotin, Calcifediol, Calcitriol, Calcitriol, Calciferol, Cyanocobalamin, Ergocalciferol, Folsäure, Hydroxocobalamin, Nicotinamid, Pantothenäure, Phytomenadion, Pyridoxin, Retinol, Riboflavin, Thiamin, Tocopherol, Transcalcifediol.

[0090] Beispiele für Zytostatika sind: Aclarubicin, Altretamin, Aminoglutethimid, Amsacrin, Asparaginase, Bleo-

mycin, Busarelin, Busulfan, Carboplatin, Carmustin, Chlorambucil, Cladribin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dacarbazin, Daunorubicin, Diethylstilbestrol, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Fludarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Goserelin, Hydroxycarbamid, Idarubicin, Ifosfamid, Lomustin, Melfalan, Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Miltefosin, Mitomycin;

Mitoxantron, Panorex, Paclitaxel, Plicamycin, Tamoxifen, Tegafur, Thiopeta, Tioguanin, Topotecan, Triptorelin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Zorubicin.

[0091] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels, wobei ein schwammartiges Material nach bekannten Methoden hergestellt und ggf. während oder nach der Herstellung mit einer wirkstoffhaltigen Formulierung beaufschlagt wird, ferner eine wirkstoffhaltige Formulierung als Depotschicht nach bekannten Methoden hergestellt wird, auf das schwammartige Material und/oder die wirkstoffhaltige Depotschicht eine verbindende Schicht enthaltend Stoffe, die sich im Magen nicht oder nur schwer auflösen, aufgebracht wird und abschließend die wirkstoffhaltige Depotschicht beispielsweise unter Druck auf das schwammartige Material aufgebracht wird.

[0092] In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das schwammartige Material und/oder die wirkstoffhaltige Depotschicht zur Aufnahme der verbindenden Schicht mit Poren und/oder Löchern versehen und/oder die Oberfläche dieser Schichten durch geeignete Techniken aufgeraut oder strukturiert. Dies ist eine weitere unterstützende Maßnahme für eine effektive und dauerhafte Verbindung der einzelnen Schichten miteinander.

[0093] Neben einem "Verkleben" des schwammartigen Materials mit der wirkstoffhaltigen Depotschicht durch die erfindungsgemäße verbindende Schicht, kann in einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die Verbindung zwischen dem volumenvergrößernden schwammartigen Material und der wirkstoffhaltigen Depotschicht durch fadenförmige oder gewebte Stoffe erzielt werden. Hierbei sind das erfindungsgemäße Mittel durchdringende oder umhüllende Stoffe denkbar, wie beispielsweise Garne oder Schnüre, Netze oder Kapseln.

[0094] Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich ferner dadurch aus, daß die verbindende Schicht beispielsweise in Form eines Pulvers, einer Paste, einer Folie, als Lösung und/oder als Schmelze auf das schwammartige Material und/oder die wirkstoffhaltige Depotschicht aufgebracht wird. Hierbei kann die verbindende Schicht beispielsweise durch Sprüh-, Streich-, Tauch- oder Schmelzvorgänge oder andere geeignete Arbeitsschritte auf die entsprechenden Schichten aufgebracht werden.

[0095] In einer besonderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die verbindende Schicht bereits selbst wenigstens eine wirkstoffhaltige Formulierung enthalten oder mit einer solchen beaufschlagt werden. Dadurch übernimmt die verbindende Schicht die Funktion der Depotschicht, so daß die Verfahrensschritte zur Herstellung einer separaten wirkstoffhaltigen Depotschicht und ihre Aufbringung auf das beschichtete schwammartige Material entfallen können.

[0096] Erfindungsgemäß kann in einem weiteren Schritt des Verfahrens eine als Überzug bezeichnete weitere, äußere Schicht aufgebracht werden, die weitere Hilfsstoffe enthalten kann, wie beispielsweise Verbindungen, die das Schlucken oder Einnehmen des erfindungsgemäßen Mittels erleichtern und dem Pflanzmann unter "Coating"-Verbindungen oder als Dragiermittel bekannt sind.

[0097] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner die Verwendung des erfindungsgemäßen Mittels als Depot-

tablette und Arzneimittel, bevorzugt mit Retardwirkung sowie in Bereichen der Diätetik und Nahrungsmittelergänzung.

[0098] Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert, die jedoch nicht limitierend für die vorliegende Erfindung sind:

1) Mittel für die zeitverzögerte Freisetzung von Captopril

[0099] Pulverförmiges wasserunlösliches Calciumstearat wird als Verbindungsschicht auf die Oberfläche eines Celluloseschwamms aufgetragen, so dass die Poren an der Oberfläche des Schwamms gefüllt sind. Durch einen bei der Tablettenherstellung üblichen Pressvorgang unter Verwendung einer Matrize sowie Ober- und Unterstempel wird anschließend das wirkstoffhaltige Material bestehend aus einer Mischung aus 50 mg Captopril und 100 mg Calciumstearat auf die Verbindungsschicht aufgepresst. Gleichzeitig erfolgt das Ausstanzen des beschichteten schwammförmigen Materials in die Form einer Tablette.

2) Mittel für die zeitverzögerte Freisetzung von Acyclovir

[0100] Gepulverte Stearinsäure wird als Verbindungsschicht auf die Oberfläche eines Kollagenschwamms mit einer Schichtdicke von etwa 2 mm aufgebracht. Durch Wärmebehandlung mittels Infrarot-Strahlung wird die Stearinsäure auf den Schwamm aufgeschmolzen. Als zweite Verbindungsschicht wird eine Mischung (1:1) aus gepulverter Stearinsäure und Methylcellulose ebenfalls mit einer Schichtdicke von etwa 2 mm aufgebracht und aufgeschmolzen. Durch einen bei der Tablettenherstellung üblichen Pressvorgang unter Verwendung einer Matrize sowie Ober- und Unterstempel wird anschließend das wirkstoffhaltige Material bestehend aus 100 mg Acyclovir und 300 mg Methylcellulose (Tylose MH 4000) auf die Verbindungsschicht aufgepresst. Dabei erfolgt das Ausstanzen des beschichteten schwammförmigen Materials in die Form einer Tablette.

3) Mittel für die zeitverzögerte Freisetzung von Levodopa

[0101] Eine Lösung von Maiskleber (Zein) in Ethanol 70%ig wird in dünner Schicht auf einen Schwamm aus regenerierter Cellulose aufgebracht. Vor dem vollständigen Trocknen der Lösung wird eine im Voraus gepresste Retardtablette aus einer Einbettung von 100 mg Acyclovir (hell) in Maiskleber (2 Teile) in einer Tablettenpresse auf den Schwamm aufgepresst. Beide Materialien verbinden sich.

4) Anwendungsbeispiel (in vitro)

[0102] In künstlichem Magensaft wird das in Herstellungsbeispiel 1 beschriebene Arzneimittel auf die Stabilität der Verbindung zwischen dem schwammartigen Material und auf die Wirkstofffreisetzung des Captoprils untersucht. Die Verbindung war über den Untersuchungszeitraum von 12 Stunden haltbar. Die Wirkstofffreisetzung erfolgte zeitlich gesteuert mit 33% nach 60 min, etwa 65% nach 240 min und 90% nach 480 min.

Patentansprüche

1. Mittel für die zeitverzögerte Freisetzung von Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt enthaltend ein schwammförmiges in gastrointestinalen Flüssigkeiten und/oder Körperflüssigkeiten unlösliches oder schwer lösliches, volumenvergrößerndes Material und wenigstens eine wirkstoffhaltige Formulierung als Depot-

- schicht, wobei zwischen dem schwammartigen Material und der Depotschicht wenigstens eine weitere, verbindende Schicht enthalten ist, die ihrerseits Stoffe enthält, die sich im Magen nicht oder nur schwer auflösen.
2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die in der verbindenden Schicht enthaltenen Stoffe natürliche und/oder synthetische Polymere oder Mischungen davon sind.
3. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die in der verbindenden Schicht enthaltenen Stoffe lipophile Substanzen und/oder Fette und/oder Wachse und/oder Paraffine sind.
4. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die in der verbindenden Schicht enthaltenen lipophilen Substanzen Fettsäuren und/oder deren Salze sind.
5. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die in der verbindenden Schicht enthaltenen Stoffe folienartig sind.
6. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als verbindendes Mittel fadenförmige und/oder gewebeähnliche Stoffe enthält.
7. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das schwammartige Material in komprimierter Form vorliegt.
8. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als äußerste Schicht einen Überzug enthaltend weitere Hilfsstoffe aufweist.
9. Verfahren zur Herstellung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) ein schwammartiges Material nach bekannten Methoden hergestellt und ggf. während oder nach der Herstellung mit einer wirkstoffhaltigen Formulierung beaufschlagt wird,
 - b) eine wirkstoffhaltige Formulierung als Depotschicht nach bekannten Methoden hergestellt wird,
 - c) auf die Schicht a) und/oder die Schicht b) eine verbindende Schicht enthaltend Stoffe, die sich im Magen nicht oder nur schwer auflösen, aufgebracht wird,
 - d) die wirkstoffhaltige Depotschicht b) auf das schwammartige Material a) aufgebracht wird.
10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das schwammartige Material und/oder die wirkstoffhaltige Depotschicht zur Aufnahme der verbindenden Schicht mit Poren und/oder Löchern versehen wird und/oder durch geeignete Weise oberflächlich aufgeraut und/oder strukturiert wird.
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die verbindende Schicht in Form eines Pulvers, einer Paste, einer Folie, als Lösung, als Schmelze und/oder Kombinationen davon auf das schwammartige Material und/oder die wirkstoffhaltige Depotschicht aufgebracht wird.
12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 10 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Schritte b) und d) gemäß Anspruch 9 entfallen, sofern die verbindende Schicht mit wenigstens einer wirkstoffhaltigen Formulierung beaufschlagt wird.
13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß als äußere Schicht ein Überzug enthaltend weitere Hilfsstoffe aufgebracht wird.
14. Verwendung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 in Bereichen der Diätetik und Nahrungsmittelergänzung.

- Leerseite -